

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tibsovo 250mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 250 mg ιβοσιδενίμπης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει μονοϋδρική λακτόζη που ισοδυναμεί με 9,5 mg λακτόζης (βλ. παράγραφο 4.4).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Μπλε, ωοειδούς σχήματος, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μήκους περίπου 18 mm, χαραγμένα με την ένδειξη «IVO» στη μία πλευρά και «250» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Tibsovo σε συνδυασμό με αζακιτιδίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) με μετάλλαξη ισοκιτρικής αφυδρογονάσης-1 (IDH1) R132, οι οποίοι δεν είναι επιλέξιμοι να λάβουν τυπική εισαγωγική χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1).

Η μονοθεραπεία με Tibsovo ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό χολαγγειοκαρκίνωμα με μετάλλαξη IDH1 R132, οι οποίοι υποβλήθηκαν προηγουμένως σε θεραπεία με τουλάχιστον μία προηγούμενη γραμμή συστηματικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη ιατρών με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Πριν από τη λήψη του Tibsovo, οι ασθενείς πρέπει να έχουν επιβεβαιώσει τη μετάλλαξη IDH1 R132 χρησιμοποιώντας μια κατάλληλη διαγνωστική εξέταση.

Δοσολογία

Οξεία μυελογενής λευχαιμία

Η συνιστώμενη δόση είναι 500 mg ιβοσιδενίμπης (2 x 250 mg δισκία) λαμβανόμενα από στόματος άπαξ ημερησίως, από την μέρα 1 έως την μέρα 28 κάθε κύκλου

Η ιβοσιδενίμπη θα πρέπει να ξεκινά στον κύκλο 1 ημέρα 1 σε συνδυασμό με αζακιτιδίνη σε 75 mg/m² επιφάνειας σώματος, ενδοφλεβίως ή υποδόρια, μία φορά ημερησίως τις ημέρες 1-7 κάθε κύκλου 28 ημερών. Ο πρώτος κύκλος θεραπείας της αζακιτιδίνης θα πρέπει να χορηγείται στο 100% της δόσης. Συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπεία για τουλάχιστον 6 κύκλους.

Για τη δοσολογία και το τρόπο χορήγησης της αζακιτιδίνης, παρακαλείστε να ανατρέξετε στις πλήρεις πληροφορίες προϊόντος για την αζακιτιδίνη.

Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι την πρόοδο της νόσου ή έως ότου η θεραπεία να μην είναι πλέον ανεκτή από τον ασθενή.

Χολαγγειοκαρκίνωμα

Η συνιστώμενη δόση είναι 500 mg ιβοσιδενίμπης (2 x 250 mg δισκία) λαμβανόμενα από στόματος άπαξ ημερησίως.

Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι την πρόοδο της νόσου ή έως ότου η θεραπεία δεν είναι πλέον ανεκτή από τον ασθενή.

Παραληφθείσες ή καθυστερημένες δόσεις

Εάν μια δόση παραλειφθεί ή δεν ληφθεί τη συνήθη ώρα, τα δισκία πρέπει να ληφθούν το συντομότερο δυνατό εντός 12 ωρών μετά τη δόση που παραλείφθηκε. Δεν πρέπει να λαμβάνονται δύο δόσεις εντός 12 ωρών. Τα δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται ως συνήθως την επόμενη ημέρα.

Σε περίπτωση εμέτου μίας δόσης, δεν πρέπει να λαμβάνονται δισκία αντικατάστασης. Τα δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται ως συνήθως την επόμενη ημέρα.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν από τη χορήγηση και την παρακολούθηση

Πριν από την έναρξη της θεραπείας πρέπει να διενεργείται ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ). Το διορθωμένο διάστημα QT (QTc) της καρδιακής συχνότητας θα πρέπει να είναι μικρότερο από 450 msec πριν από την έναρξη της θεραπείας και, παρουσία μη φυσιολογικού διαστήματος QT, οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να επανεκτιμήσουν διεξοδικά το όφελος/κίνδυνο της έναρξης της ιβοσιδενίμπης. Σε περίπτωση που η παράταση του διαστήματος QTc είναι μεταξύ 480 msec και 500 msec, η έναρξη της θεραπείας με ιβοσιδενίμπη θα πρέπει να παραμείνει κατ' εξαίρεση και να συνοδεύεται από στενή παρακολούθηση.

Θα πρέπει να διενεργείται ΗΚΓ πριν την έναρξη της θεραπείας, τουλάχιστον εβδομαδιαίως κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 εβδομάδων θεραπείας και στη συνέχεια μηνιαίως, εάν το διάστημα QTc παραμένει ≤ 480 msec. Οι διαταραχές του διαστήματος QTc θα πρέπει να αντιμετωπίζονται άμεσα (βλ. Πίνακα 1 και παράγραφο 4.4). Σε περίπτωση ενδεικτικής συμπτωματολογίας, θα πρέπει να διενεργείται ΗΚΓ όπως ενδείκνυται κλινικά.

Η συγχορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc, ή μέτρων ή ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο παράτασης του διαστήματος QTc και θα πρέπει να αποφεύγεται όποτε είναι δυνατόν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tibsovo. Οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή και να παρακολουθούνται στενά για παράταση του διαστήματος QTc εάν δεν είναι δυνατή η χρήση κατάλληλης εναλλακτικής θεραπείας. Θα πρέπει να διενεργείται ΗΚΓ πριν από τη συγχορήγηση, εβδομαδιαία παρακολούθηση για τουλάχιστον 3 εβδομάδες και στη συνέχεια όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παρακάτω και παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.8).

Η γενική αίματος και οι βιοχημικές εξετάσεις αίματος θα πρέπει να αξιολογούνται πριν από την έναρξη του Tibsovo, τουλάχιστον μία φορά εβδομαδιαίως για τον πρώτο μήνα της θεραπείας, μία

φορά κάθε δεύτερη εβδομάδα για τον δεύτερο μήνα και σε κάθε ιατρική επίσκεψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας, όπως ενδείκνυται κλινικά.

Τροποποίηση της δόσης για συγχρόνηση μέτριων ή ισχυρών αναστολέων του CYP3A4

Εάν η χρήση μέτριων ή ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 δεν μπορεί να αποφευχθεί, η συνιστώμενη δόση της ιβοσιδενίμπης θα πρέπει να μειωθεί σε 250 mg (1 x 250 mg δισκίο) άπαξ ημερησίως. Εάν ο μέτριος ή ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 διακοπεί, η δόση της ιβοσιδενίμπης θα πρέπει να αυξηθεί στα 500 mg μετά από τουλάχιστον 5 χρόνους ημίσειας ζωής του αναστολέα του CYP3A4 (βλ. παραπάνω και παραγράφους 4.4 και 4.5).

Τροποποιήσεις της δόσης και συστάσεις διαχείρισης των ανεπιθύμητων ενεργειών

Πίνακας 1 - Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συνιστώμενη δράση
Σύνδρομο διαφοροποίησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8)	- Εάν υπάρχει υποψία για σύνδρομο διαφοροποίησης, χορηγήστε συστηματικά κορτικοστεροειδή για τουλάχιστον 3 ημέρες και μειώστε τη δόση μόνο μετά την αποδρομή των συμπτωμάτων. Η πρόωρη διακοπή μπορεί να οδηγήσει σε επανεμφάνιση των συμπτωμάτων. - Ξεκινήστε αιμοδυναμική παρακολούθηση έως την αποδρομή των συμπτωμάτων και για τουλάχιστον 3 ημέρες. - Διακόψτε το Tibsovo εάν τα σοβαρά σημεία/συμπτώματα επιμένουν για περισσότερο από 48 ώρες μετά την έναρξη των συστηματικών κορτικοστεροειδών. - Συνεχίστε τη θεραπεία με 500 mg ιβοσιδενίμπης άπαξ ημερησίως όταν τα σημεία/συμπτώματα είναι μέτρια ή ηπιότερα και μετά από βελτίωση της κλινικής κατάστασης.
Λευκοκυττάρωση (αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων $> 25 \times 10^9/L$ ή απόλυτη αύξηση του συνολικού αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων $> 15 \times 10^9/L$ από την αρχική τιμή, βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).	- Ξεκινήστε θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδη σύμφωνα με τα θεσμικά πρότυπα περίθαλψης και λευκαφαίρεση, όπως ενδείκνυται κλινικά. - Μειώστε την υδροξυκαρβαμίδη μόνο μετά τη βελτίωση ή την αποδρομή της λευκοκυττάρωσης. Η πρόωρη διακοπή μπορεί να οδηγήσει σε υποτροπή. - Διακόψτε το Tibsovo εάν η λευκοκυττάρωση δεν έχει βελτιωθεί μετά την έναρξη της υδροξυκαρβαμίδης. - Συνεχίστε τη θεραπεία με 500 mg ιβοσιδενίμπης άπαξ ημερησίως όταν η λευκοκυττάρωση έχει αποδράμει.

Παράταση του διαστήματος QTc > 480 msec έως 500 msec (Βαθμού 2, βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.8)	• Παρακολουθήστε και αναπληρώστε τα επίπεδα ηλεκτρολυτών όπως ενδείκνυται κλινικά. • Επανεξετάστε και προσαρμόστε τα συγχρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά προϊόντα με γνωστές επιδράσεις παράτασης του διαστήματος QTc (βλ. παράγραφο 4.5). • Διακόψτε το Tibsovo έως ότου το διάστημα QTc επανέλθει σε ≤ 480 msec. • Συνεχίστε τη θεραπεία με 500 mg ιβοσιδενίμης άπαξ ημερησίως αφού το διάστημα QTc επανέλθει σε ≤ 480 msec. • Παρακολουθήστε τα ΗΚΓ τουλάχιστον εβδομαδιαίως για 3 εβδομάδες και όπως ενδείκνυται κλινικά μετά την επαναφορά του διαστήματος QTc σε ≤ 480 msec.
Παράταση του διαστήματος QTc > 500 msec (Βαθμού 3, βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.8)	• Παρακολουθήστε και αναπληρώστε τα επίπεδα ηλεκτρολυτών όπως ενδείκνυται κλινικά. • Επανεξετάστε και προσαρμόστε τα συγχρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά προϊόντα με γνωστές επιδράσεις παράτασης του διαστήματος QTc (βλ. παράγραφο 4.5). • Διακόψτε το Tibsovo και παρακολουθήστε το ΗΚΓ κάθε 24 ώρες έως ότου το διάστημα QTc επανέλθει εντός 30 msec από την αρχική τιμή ή ≤ 480 msec. • Σε περίπτωση παράτασης του διαστήματος QTc > 550 msec, εκτός από την ήδη προγραμματισμένη διακοπή της ιβοσιδενίμης, εξετάστε το ενδεχόμενο να θέσετε τον ασθενή υπό συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση έως ότου το QTc επανέλθει σε τιμές < 500 msec. • Συνεχίστε τη θεραπεία με 250 mg ιβοσιδενίμης άπαξ ημερησίως αφού το διάστημα QTc επανέλθει εντός 30 msec από την αρχική τιμή ή ≤ 480 msec. • Παρακολουθήστε τα ΗΚΓ τουλάχιστον εβδομαδιαίως για 3 εβδομάδες και όπως ενδείκνυται κλινικά μετά την επαναφορά του διαστήματος QTc εντός 30 msec από την αρχική τιμή ή ≤ 480 msec. • Εάν προσδιοριστεί διαφορετική αιτιολογία για την παράταση του διαστήματος QTc, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 500 mg ιβοσιδενίμης άπαξ ημερησίως.

Παράταση του διαστήματος QTc με σημεία/συμπτώματα απειλητικής για τη ζωή κοιλιακής αρρυθμίας (Βαθμού 4, βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.8)	• Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία.
Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή υψηλότερου	• Διακόψτε το Tibsovo έως ότου η τοξικότητα αποδράμει σε Βαθμό 1 ή χαμηλότερο, ή στην αρχική τιμή, και στη συνέχεια συνεχίστε με 500 mg ημερησίως (τοξικότητα Βαθμού 3) ή 250 mg ημερησίως (τοξικότητα Βαθμού 4). • Εάν επανεμφανιστεί τοξικότητα Βαθμού 3 (για δεύτερη φορά), μειώστε τη δόση του Tibsovo στα 250 mg ημερησίως έως ότου αποδράμει η τοξικότητα και, στη συνέχεια, συνεχίστε με 500 mg ημερησίως. • Εάν επανεμφανιστεί τοξικότητα Βαθμού 3 (για τρίτη φορά) ή επανεμφανιστεί τοξικότητα Βαθμού 4, διακόψτε το Tibsovo.

Ο Βαθμός 1 είναι ήπιος, ο Βαθμός 2 είναι μέτριος, ο Βαθμός 3 είναι σοβαρός, ο Βαθμός 4 είναι απειλητικός για τη ζωή.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών, βλ. παραγράφους 4.8 και 5.2). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς ηλικίας 85 ετών και άνω.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ($\text{eGFR} \geq 60$ έως $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ή μέτρια ($\text{eGFR} \geq 30$ έως $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) νεφρική δυσλειτουργία. Δεν έχει καθοριστεί συνιστώμενη δόση για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). Το Tibsovo θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και αυτός ο πληθυσμός ασθενών θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh τάξη A). Δεν έχει καθοριστεί συνιστώμενη δόση για ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh τάξεις B και C). Το Tibsovo θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και αυτός ο πληθυσμός ασθενών θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tibsovo σε παιδιά και έφηβους ηλικίας < 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Tibsovo είναι για από στόματος χρήση.

Τα δισκία λαμβάνονται άπαξ ημερησίως περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Οι ασθενείς δεν πρέπει να τρώνε τίποτα για 2 ώρες πριν και 1 ώρα μετά τη λήψη των δισκίων (βλ. παράγραφο 5.2). Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό.

Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευόνται να αποφεύγουν το γκρέιπφρουτ και το χυμό γκρέιπφρουτ κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5). Οι ασθενείς θα πρέπει επίσης να συμβουλευόνται να μην καταπίνουν το ξηραντικό γέλης πυριτίου που βρίσκεται στη φιάλη των δισκίων (βλ. παράγραφο 6.5).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Συγχρόνηση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 ή δαβιγατράνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Συγγενές σύνδρομο μακρού QT.

Οικογενειακό ιστορικό αιφνίδιου θανάτου ή πολυμορφικής κοιλιακής αρρυθμίας.

Διάστημα QT/QTc > 500 msec, ανεξάρτητα από τη μέθοδο διόρθωσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σύνδρομο διαφοροποίησης σε ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία

Έχει αναφερθεί σύνδρομο διαφοροποίησης μετά από θεραπεία με ιβοσιδενίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Το σύνδρομο διαφοροποίησης μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή ή θανατηφόρο εάν δεν αντιμετωπιστεί (βλ. παρακάτω και παράγραφο 4.2). Το σύνδρομο διαφοροποίησης σχετίζεται με τον ταχύ πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των μυελογενών κυττάρων. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν: μη λοιμώδη λευκοκυττάρωση, περιφερικό οίδημα, πυρεξία, δύσπνοια, πλευριτική συλλογή, υπόταση, υποξία, πνευμονικό οίδημα, πνευμονίτιδα, περικαρδιακή συλλογή, εξάνθημα, υπερφόρτωση με υγρά, σύνδρομο λύσης όγκου και αυξημένη κρεατινίνη. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα του συνδρόμου διαφοροποίησης, να συμβουλευόνται να επικοινωνήσουν αμέσως με τον ιατρό τους εάν αυτά εμφανιστούν και για την ανάγκη να έχουν πάντα μαζί τους την Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς.

Εάν υπάρχει υποψία συνδρόμου διαφοροποίησης, χορηγήστε συστηματικά κορτικοστεροειδή και ξεκινήστε αιμοδυναμική παρακολούθηση μέχρι την αποδρομή των συμπτωμάτων και για τουλάχιστον 3 ημέρες.

Εάν παρατηρηθεί λευκοκυττάρωση, ξεκινήστε θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδη σύμφωνα με τα θεσμικά πρότυπα περίθαλψης και λευκαφαίρεση όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.2).

Μειώστε τα κορτικοστεροειδή και την υδροξυκαρβαμίδη μόνο μετά την αποδρομή των συμπτωμάτων. Τα συμπτώματα του συνδρόμου διαφοροποίησης μπορεί να επανεμφανιστούν με την πρόωρη διακοπή της θεραπείας με κορτικοστεροειδή ή/και υδροξυκαρβαμίδη. Διακόψτε τη θεραπεία με Tibsovo εάν τα σοβαρά σημεία/συμπτώματα εμμένουν για περισσότερο από 48 ώρες μετά την έναρξη των συστηματικών κορτικοστεροειδών και συνεχίστε τη θεραπεία με 500 mg ιβοσιδενίμης άπαξ ημερησίως όταν τα σημεία/συμπτώματα είναι μέτρια ή ηπιότερα και μετά από βελτίωση της κλινικής κατάστασης του ασθενή.

Παράταση του διαστήματος QTc

Έχει αναφερθεί παράταση του διαστήματος QTc μετά από θεραπεία με ιβοσιδενίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να διενεργείται ΗΚΓ πριν από την έναρξη της θεραπείας, τουλάχιστον εβδομαδιαίως κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 εβδομάδων θεραπείας και στη συνέχεια μηνιαίως, εάν το διάστημα QTc παραμένει ≤ 480 msec (βλ. παράγραφο 4.2). Οποιοσδήποτε διαταραχές θα πρέπει να αντιμετωπίζονται άμεσα (βλ. παράγραφο 4.2). Σε περίπτωση ενδεικτικής συμπτωματολογίας, θα

πρέπει να διενεργείται ΗΚΓ όπως ενδείκνυται κλινικά. Σε περίπτωση σοβαρού εμέτου και/ή διάρροιας, πρέπει να γίνει αξιολόγηση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών ορού, ιδιαίτερα της υποκαλιαιμίας και του μαγνησίου.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο παράτασης του QT, τα σημεία και τα συμπτώματά του (αίσθημα παλμών, ζάλη, συγκοπή ή ακόμη και καρδιακή ανακοπή) και να συμβουλεύονται να επικοινωνήσουν αμέσως με τον ιατρό τους εάν αυτά εμφανιστούν.

Η συγχορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc, ή μέτριων ή ισχυρών αναστολέων του CYP3A4, μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο παράτασης του διαστήματος QTc και θα πρέπει να αποφεύγονται, εφόσον είναι εφικτό, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tibsovo. Οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή και να παρακολουθούνται στενά για παράταση του διαστήματος QTc, εάν δεν είναι δυνατή η χρήση κατάλληλης εναλλακτικής θεραπείας. Θα πρέπει να διενεργείται ΗΚΓ πριν από τη συγχορήγηση, εβδομαδιαία παρακολούθηση για τουλάχιστον 3 εβδομάδες και στη συνέχεια όπως ενδείκνυται κλινικά. Η συνιστώμενη δόση της ιβοσιδενίμης θα πρέπει να μειωθεί σε 250 mg άπαξ ημερησίως εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η χρήση μέτριων ή ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Εάν η χορήγηση φουροσεμίδης (ένα υπόστρωμα του OAT3) ενδείκνυται κλινικά για την αντιμετώπιση των σημείων/συμπτωμάτων του συνδρόμου διαφοροποίησης, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ηλεκτρολυτικές διαταραχές και παράταση του διαστήματος QTc.

Οι ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή ηλεκτρολυτικές διαταραχές θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, με περιοδική παρακολούθηση των ΗΚΓ και των ηλεκτρολυτών, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιβοσιδενίμη. Η θεραπεία με Tibsovo θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά εάν οι ασθενείς εμφανίσουν παράταση του διαστήματος QTc με σημεία ή συμπτώματα απειλητικής για τη ζωή αρρυθμίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Η ιβοσιδενίμη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που είτε έχουν επίπεδα λευκωματίνης κάτω του φυσιολογικού εύρους τιμών ή είναι λιποβαρείς.

Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ιβοσιδενίμης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Το Tibsovo θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και αυτός ο πληθυσμός ασθενών θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ιβοσιδενίμης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh τάξεις B και C). Το Tibsovo θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και αυτός ο πληθυσμός ασθενών θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Το Tibsovo θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh τάξη A) (βλ. παράγραφο 4.8).

Υποστρώματα του CYP3A4

Η ιβοσιδενίμη επάγει το CYP3A4 και, ως εκ τούτου, μπορεί να μειώσει τη συστηματική έκθεση στα υποστρώματα του CYP3A4.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για απώλεια αντιμυκητιακής αποτελεσματικότητας εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η χρήση ιτρακοναζόλης ή κετοκοναζόλης (βλ. παράγραφο 4.5).

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / αντισύλληψη

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να πραγματοποιούν ένα τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tibsovo και θα πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.6).

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και οι άνδρες με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tibsovo και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά την τελευταία δόση.

Η ιβοσιδενίμη μπορεί να μειώσει τις συστηματικές συγκεντρώσεις των ορμονικών αντισυλληπτικών και, ως εκ τούτου, συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση μιας μεθόδου αντισύλληψης με φραγμό (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.6).

Δυσανεξία στη λακτόζη

Το Tibsovo περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά νοσήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολικής ανεπάρκειας λακτάσης ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης θα πρέπει να αποφύγουν να λάβουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην ιβοσιδενίμη

Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4

Η ιβοσιδενίμη είναι ένα υπόστρωμα του CYP3A4. Η συγχορήγηση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, ριφαμπικίνη, υπερίκον το διάτρητον (*Hypericum perforatum*)) αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της ιβοσιδενίμης στο πλάσμα και αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tibsovo (βλ. παράγραφο 4.3). Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής της ιβοσιδενίμης παρουσία ενός επαγωγέα του CYP3A4.

Μέτριοι ή ισχυροί αναστολείς του CYP3A4

Σε υγιή άτομα, η χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 250 mg ιβοσιδενίμης και 200 mg ιτρακοναζόλης άπαξ ημερησίως για 18 ημέρες αύξησε την AUC της ιβοσιδενίμης κατά 169% (90% ΔΕ: 145, 195), χωρίς καμία αλλαγή στην C_{max} . Η συγχορήγηση μέτριων ή ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 αυξάνει τις συγκεντρώσεις της ιβοσιδενίμης στο πλάσμα. Αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο παράτασης του διαστήματος QTc και κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες που δεν είναι μέτριοι ή ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, εφόσον είναι εφικτό, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tibsovo. Οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή και να παρακολουθούνται στενά για παράταση του διαστήματος QTc εάν η χρήση κατάλληλης εναλλακτικής θεραπείας δεν είναι εφικτή. Εάν η χρήση μέτριων ή ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 δεν μπορεί να αποφευχθεί, η συνιστώμενη δόση ιβοσιδενίμης θα πρέπει να μειωθεί στα 250 mg άπαξ ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

- Οι μέτριοι αναστολείς του CYP3A4 περιλαμβάνουν: απρεπιτάντη, κυκλοσπορίνη, διλτιαζέμη, ερυθρομυκίνη, φλουκοναζόλη, γκρέιπφρουτ και χυμό γκρέιπφρουτ, ισαβουκοναζόλη, βεραπαμίλη, αταζαναβίρη
- Οι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 περιλαμβάνουν: κλαριθρομυκίνη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, ριτοναβίρη, βορικοναζόλη.

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc

Η συγχορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc (π.χ. αντιαρρυθμικά, φθοριοκινολόνες, ανταγωνιστές των 5-HT₃ υποδοχέων, αντιμυκητιασικοί παράγοντες τριαζόλης) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο παράτασης του διαστήματος QTc και θα πρέπει να αποφεύγεται όποτε είναι εφικτό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tibsovo. Οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή και να παρακολουθούνται στενά για παράταση του διαστήματος QTc εάν δεν είναι εφικτό να χρησιμοποιηθεί μια κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Επίδραση της ιβοσιδενίμπης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Αλληλεπιδράσεις με μεταφορείς

Η ιβοσιδενίμπη αναστέλλει την P-gr και έχει τη δυνατότητα να επάγει την P-gr. Ως εκ τούτου, ενδέχεται να μεταβάλλει τη συστηματική έκθεση σε δραστικές ουσίες που μεταφέρονται κυρίως από την P-gr (π.χ. δαβιγατράνη). Η συγχορήγηση δαβιγατράνης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Η ιβοσιδενίμπη αναστέλλει το OAT3, το πολυπεπτίδιο μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1) και το πολυπεπτίδιο μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1B3 (OATP1B3). Ως εκ τούτου, μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση σε υποστρώματα OAT3 ή OATP1B1/1B3. Η συγχορήγηση υποστρωμάτων του OAT3 (π.χ. βενζυλοπενικιλίνη, φουροσεμίδα) ή ευαίσθητων υποστρωμάτων των OATP1B1/1B3 (π.χ. ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη) θα πρέπει να αποφεύγεται όποτε είναι εφικτό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tibsovo (βλ. παράγραφο 5.2). Οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή εάν δεν είναι εφικτή η χρήση κατάλληλης εναλλακτικής θεραπείας. Εάν η χορήγηση φουροσεμίδης ενδείκνυται κλινικά για την αντιμετώπιση σημείων/συμπτωμάτων του συνδρόμου διαφοροποίησης, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ηλεκτρολυτικές διαταραχές και παράταση του διαστήματος QTc.

Επαγωγή ενζύμων

Ενζυμα του κυτοχρώματος P450 (CYP)

Η ιβοσιδενίμπη επάγει τα CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 και μπορεί να επάγει το CYP2C19. Ως εκ τούτου, ενδέχεται να μειώσει τη συστηματική έκθεση στα υποστρώματα αυτών των ενζύμων. Κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες που δεν είναι υποστρώματα των CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 ή CYP2C9 με στενό θεραπευτικό δείκτη ή υποστρώματα του CYP2C19 θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tibsovo. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για απώλεια της αποτελεσματικότητας του υποστρώματος εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η χρήση τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παράγραφο 5.2).

- Τα υποστρώματα του CYP3A4 με στενό θεραπευτικό δείκτη περιλαμβάνουν: αλφεντανίλη, κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους, φαιντανύλη, πιμοζίδη, κινιδίνη, σιρόλιμους, τακρόλιμους, αταζαναβίρη
- Τα υποστρώματα του CYP2B6 με στενό θεραπευτικό δείκτη περιλαμβάνουν: κυκλοφωσφαμίδα, ιφοσφαμίδα, μεθαδόνη.
- Τα υποστρώματα του CYP2C8 με στενό θεραπευτικό δείκτη περιλαμβάνουν: πακλιταξέλη, πιογλιταζόνη, ρεπαγλινίδα.
- Τα υποστρώματα CYP2C9 με στενό θεραπευτικό δείκτη περιλαμβάνουν: φαινοτοΐνη, βαρφαρίνη.
- Τα υποστρώματα του CYP2C19 περιλαμβάνουν: ομεπραζόλη.

Η ιτρακοναζόλη ή η κετοκοναζόλη δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με Tibsovo λόγω της προβλεπόμενης απώλειας της αντιμυκητιακής αποτελεσματικότητας.

Η ιβοσιδενίμπη μπορεί να μειώσει τις συστηματικές συγκεντρώσεις των ορμονικών αντισυλληπτικών και, ως εκ τούτου, συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση μιας μεθόδου αντισύλληψης με φραγμό για τουλάχιστον 1 μήνα μετά την τελευταία δόση (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

Γλυκουρονοσουλ-τρανσφεράσες της διφωσφορικής ουριδίνης (UGTs)

Η ιβοσιδενίμπη έχει τη δυνατότητα να επάγει τις UGTs και μπορεί, ως εκ τούτου, να μειώσει τη συστηματική έκθεση σε υποστρώματα αυτών των ενζύμων (π.χ. λαμοτριγίνη, ραλτεγκραβίρη). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tibsovo θα πρέπει να εξετάζονται κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες που δεν είναι υποστρώματα της UGT. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για απώλεια της αποτελεσματικότητας του υποστρώματος της UGT εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η χρήση τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παράγραφο 5.2).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να πραγματοποιούν ένα τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tibsovo και θα πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και οι άνδρες με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tibsovo και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά την τελευταία δόση.

Η ιβοσιδενίμπη μπορεί να μειώσει τις συστηματικές συγκεντρώσεις των ορμονικών αντισυλληπτικών και, ως εκ τούτου, συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση μιας εναλλακτικής μεθόδου αντισύλληψης, όπως η αντισύλληψη με φραγμό (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Κύηση

Δεν διατίθενται επαρκή δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ιβοσιδενίμπης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Το Tibsovo δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς τη χρήση αντισύλληψης. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο εάν χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή εάν μια ασθενής (ή η γυναίκα σύντροφος ενός υπό θεραπεία άρρενος ασθενούς) μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή κατά τη διάρκεια ενός μήνα μετά την τελευταία δόση.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ιβοσιδενίμπη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση της απέκκρισης της ιβοσιδενίμπης και των μεταβολιτών της στο γάλα. Ο κίνδυνος για τα νεογνήνητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tibsovo και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα στον άνθρωπο σχετικά με την επίδραση της ιβοσιδενίμπης στη γονιμότητα. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας σε ζώα για την αξιολόγηση της επίδρασης της ιβοσιδενίμπης. Σε μια μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης διάρκειας 28 ημερών παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε όργανα του αναπαραγωγικού συστήματος (βλ. παράγραφο 5.3). Η κλινική σημασία αυτών των ενεργειών είναι άγνωστη.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η ιβοσιδενίμπη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν ιβοσιδενίμπη έχουν αναφερθεί κόπωση και ζάλη (βλ. παράγραφο 4.8) και πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την αξιολόγηση της ικανότητας του ασθενή να οδηγεί ή να χειρίζεται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Νεοδιαγνωσθείσα οξεία μυελογενής λευχαιμία σε συνδυασμό με αζακιτιδίνη

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν έμετος (40%), ουδετεροπενία (31%), θρομβοπενία (28%), παράταση του QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (21%), αϋπνία (19%).

Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σύνδρομο διαφοροποίησης (8%) και θρομβοπενία (3%).

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ιβοσιδενίμπη σε συνδυασμό με αζακιτιδίνη, η συχνότητα διακοπής της ιβοσιδενίμπης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 6%. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή ήταν παράταση του QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (1%), αϋπνία (1%), ουδετεροπενία (1%) και θρομβοπενία (1%).

Η συχνότητα διακοπής της δόσης της ιβοσιδενίμπης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 35%. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της δόσης ήταν ουδετεροπενία (24%), παράταση του QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (7%), θρομβοπενία (7%), λευκοπενία (4%) και σύνδρομο διαφοροποίησης (3%).

Η συχνότητα μείωσης της δόσης της ιβοσιδενίμπης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 19%. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε μείωση της δόσης ήταν παράταση του QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (10%), ουδετεροπενία (8%) και θρομβοπενία (1%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι συχνότερες των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζονται στη μελέτη AG120-C-009, η οποία περιλάμβανε 72 ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΟΜΛ που τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία με ιβοσιδενίμπη (500 mg ημερησίως) σε συνδυασμό με αζακιτιδίνη. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με Tibsono ήταν 8 μήνες (εύρος 0,1 έως 40,0 μήνες). Οι συχνότερες των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζονται στη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών οποιασδήποτε αιτιολογίας, όπου ένα ποσοστό των συμβάντων για μια ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να έχει άλλες αιτιολογίες εκτός της ιβοσιδενίμπης, όπως η νόσος, άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή μη σχετικές αιτιολογίες.

Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1\ 000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10\ 000$ έως $< 1/1\ 000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10\ 000$). Εντός κάθε ομάδας συχνοτήτων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 2 - Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΟΜΛ που έλαβαν θεραπεία με ιβοσιδενίμπη σε συνδυασμό με αζακιτιδίνη στην κλινική μελέτη AG120-C-009 (N=72)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Σύνδρομο διαφοροποίησης, Λευκοκυττάρωση, Θρομβοπενία, Ουδετεροπενία
	Συχνές	Λευκοπενία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Αϋπνία
	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία, Ζάλη

Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Περιφερική νευροπάθεια
Γαστρεντερικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Έμετος ¹
	Συχνές	Στοματοφαρυγγικό άλγος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Άλγος άκρου, Αρθραλγία, Οσφυαλγία
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές	Ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα QT παρατεταμένο

¹ Ο ομαδοποιημένος όρος περιλαμβάνει έμετο και ακούσια προσπάθεια για έμετο.

Προηγούμενος θεραπευμένο, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό χολαγγειοκαρκίνωμα

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κόπωση (43%), ναυτία (42%), κοιλιακό άλγος (35%), διάρροια (35%), μειωμένη όρεξη (24%), ασκίτης (23%), έμετος (23%), αναιμία (19%) και εξάνθημα (15%).

Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ασκίτης (2%), υπερχολερυθριναιμία (2%) και ίκτερος χολοστατικός (2%).

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ιβοσιδενίμπη, η συχνότητα διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 2%. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή ήταν ασκίτης (1%) και υπερχολερυθριναιμία (1%).

Η συχνότητα διακοπής της δόσης της ιβοσιδενίμπης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 16%. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της δόσης ήταν υπερχολερυθριναιμία (3%), αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη (3%), ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη (3%), ασκίτης (2%) και κόπωση (2%).

Η συχνότητα μείωσης της δόσης της ιβοσιδενίμπης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 4%. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε μείωση της δόσης ήταν ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα QT παρατεταμένο (3%) και περιφερική νευροπάθεια (1%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζονται στη μελέτη AG120-C-005, η οποία περιλάμβανε 123 ασθενείς με προηγούμενος θεραπευμένο, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό χολαγγειοκαρκίνωμα, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία με 500 mg ιβοσιδενίμπης άπαξ ημερησίως. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με Tibsovo ήταν 2,8 μήνες (εύρος 0,1 έως 45,1 μήνες- μέσος όρος (τυπική απόκλιση [SD]) 6,7 (8,2) μήνες).

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζονται στη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών οποιασδήποτε αιτιολογίας, όπου ένα ποσοστό των συμβάντων για μια ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να έχει άλλες αιτιολογίες εκτός της ιβοσιδενίμπης, όπως η νόσος, άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή μη σχετικές αιτιολογίες.

Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1\ 000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10\ 000$ έως $< 1/1\ 000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10\ 000$). Εντός κάθε ομάδας συχνότητων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 3 - Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό χολαγγειοκαρκίνωμα που έλαβαν θεραπεία με ιβοσιδενίμη στην κλινική μελέτη AG120-C-005 (N=123)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Αναιμία
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Όρεξη μειωμένη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Περιφερική νευροπάθεια, Κεφαλαλγία
Γαστρεντερικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Ασκίτης, Διάρροια, Έμετος, Ναυτία, Κοιλιακό άλγος
Ηπατοχολικές διαταραχές	Συχνές	Ίκτερος χολοστατικός, Υπερχολερυθριναιμία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Εξάνθημα ¹
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση
	Συχνές	Πτώση
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές	Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, Χολερυθρίνη αίματος αυξημένη
	Συχνές	Ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα QT παρατεταμένο, Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος, Αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος

¹ Ο ομαδοποιημένος όρος περιλαμβάνει εξάνθημα, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, ερύθημα, εξάνθημα κηλιδώδες, δερματίτιδα αποφολιδωτική γενικευμένη, φαρμακευτικό εξάνθημα και υπερευαισθησία σε φάρμακο.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σύνδρομο διαφοροποίησης σε ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4)

Στη μελέτη AG120-C-009, στους 72 ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΟΜΛ που έλαβαν θεραπεία με Tibsovo σε συνδυασμό με αζακτιδίνη, το 14% εμφάνισε σύνδρομο διαφοροποίησης. Κανένας ασθενής δεν διέκοψε τη θεραπεία με ιβοσιδενίμη λόγω του συνδρόμου διαφοροποίησης και σε μια μειοψηφία ασθενών απαιτήθηκε διακοπή της δόσης (3%) για τη διαχείριση των σημείων/συμπτωμάτων. Από τους 10 ασθενείς που εμφάνισαν σύνδρομο διαφοροποίησης, όλοι ανέκαμψαν μετά τη θεραπεία ή μετά τη διακοπή της δόσης του Tibsovo. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης του συνδρόμου διαφοροποίησης ήταν 20 ημέρες. Το σύνδρομο διαφοροποίησης εμφανίστηκε ήδη από τις 3 ημέρες και έως και 46 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνδυασμού.

Παράταση του διαστήματος QTc (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5)

Στη μελέτη AG120-C-009, στους 72 ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΟΜΛ που έλαβαν θεραπεία με ιβοσιδενίμη σε συνδυασμό με αζακτιδίνη, αναφέρθηκε διάστημα QT παρατεταμένο στο ηλεκτροκαρδιογράφημα σε ποσοστό 21%· 11% εμφάνισε αντιδράσεις Βαθμού 3 ή υψηλότερου. Με βάση την ανάλυση των ΗΚΓ, το 15% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ιβοσιδενίμη σε συνδυασμό με αζακτιδίνη, οι οποίοι είχαν τουλάχιστον μία αξιολόγηση ΗΚΓ μετά την έναρξη της μελέτης, βρέθηκε να έχουν διάστημα QTc > 500 msec, το 24% είχε αύξηση από την αρχική τιμή QTc > 60 msec. Το ένα τοις εκατό (1%) των ασθενών διέκοψε τη θεραπεία με ιβοσιδενίμη λόγω διαστήματος QT παρατεταμένου στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, διακοπή και μείωση της δόσης απαιτήθηκαν στο 7% και 10% των ασθενών, αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη της παράτασης του QT στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ιβοσιδενίμη ήταν 29 ημέρες. Το

παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα εμφανίστηκε ήδη από την ημέρα 1 και έως και 18 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Στη μελέτη AG120-C-005, από 123 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό χολαγγειοκαρκίνωμα που έλαβαν μονοθεραπεία ιβοσιδενίμπης, στο 10% αναφέρθηκε διάστημα QT παρατεταμένο στο ηλεκτροκαρδιογράφημα· 2% εμφάνισαν αντιδράσεις Βαθμού 3 ή υψηλότερου. Βάσει της ανάλυσης των ΗΚΓ, το 2% των ασθενών είχε διάστημα QTc > 500 msec και το 5% παράταση του διαστήματος QTc > 60 msec από την αρχική τιμή. Μείωση της δόσης για τη διαχείριση σημείων/συμπτωμάτων απαιτήθηκε στο 3% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη της παράτασης του QT σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία ιβοσιδενίμπης ήταν 28 ημέρες. Το παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα εμφανίστηκε ήδη από την ημέρα 1 και έως και 23 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ιβοσιδενίμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh τάξεις B και C). Παρατηρήθηκε μία τάση για υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh τάξη A) (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2.).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V*](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η τοξικότητα είναι πιθανό να εκδηλωθεί ως επιδείνωση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την ιβοσιδενίμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να τους παρέχεται κατάλληλη υποστηρικτική φροντίδα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία ιβοσιδενίμπης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες: αναστολείς της ισοκιτρικής αφυδρογονάσης (IDH), κωδικός ATC: L01XM02

Μηχανισμός δράσης

Η ιβοσιδενίμπη είναι ένας αναστολέας του μεταλλαγμένου ενζύμου IDH1. Το μεταλλαγμένο IDH1 μετατρέπει το α-κετογλουταρικό οξύ (α-KG) σε 2-υδροξυ-γλουταρικό (2-HG), το οποίο εμποδίζει την κυτταρική διαφοροποίηση και προάγει την ογκογένεση τόσο σε αιματολογικές όσο και σε μη αιματολογικές κακοήθειες. Ο μηχανισμός δράσης της ιβοσιδενίμπης, πέραν της ικανότητάς της να μειώνει το 2-HG και να αποκαθιστά την κυτταρική διαφοροποίηση, δεν είναι πλήρως κατανοητός σε όλες τις ενδείξεις.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Πολλαπλές δόσεις ιβοσιδενίμπης 500 mg ημερησίως μείωσαν τις συγκεντρώσεις του 2-HG στο πλάσμα σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες και χολαγγειοκαρκίνωμα με μεταλλαγμένο IDH1

σε επίπεδα που προσεγγίζουν εκείνα που παρατηρήθηκαν σε υγιή άτομα. Στο μυελό των οστών ασθενών με αιματολογικές κακοήθειες και στη βιοψία όγκου ασθενών με χολαγγειοκαρκίνωμα, η μέση (% συντελεστής μεταβλητότητας [%CV]) μείωση των συγκεντρώσεων 2-HG ήταν 93,1% (11,1%) και 82,2% (32,4%), αντίστοιχα.

Χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο συγκέντρωσης ιβουσιδενίμης-QTc, προβλέφθηκε μια εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση παράταση του διαστήματος QTc κατά περίπου 17,2 msec (90% ΔΕ: 14,7, 19,7) στη σταθερή κατάσταση C_{max} με βάση μια ανάλυση 173 ασθενών με ΟΜΛ που έλαβαν 500 mg ιβουσιδενίμης άπαξ ημερησίως. Μια εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση παράταση του διαστήματος QTc κατά περίπου 17,2 msec (90% ΔΕ: 14,3, 20,2) παρατηρήθηκε στη C_{max} σταθερής κατάστασης μετά από μια ημερήσια δόση 500 mg με βάση μια ανάλυση 101 ασθενών με χολαγγειοκαρκίνωμα που έλαβαν 500 mg ιβουσιδενίμης ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Κλινική αποτελεσματικότητα

Νεοδιαγνωσθείσα οξεία μυελογενής λευχαιμία σε συνδυασμό με αζακιτιδίνη

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Tibsovo αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη (AG120-C-009) σε 146 ενήλικες ασθενείς με προηγουμένως μη θεραπευμένη ΟΜΛ με μετάλλαξη IDH1, οι οποίοι δεν ήταν κατάλληλοι για εντατική εισαγωγική χημειοθεραπεία, με βάση τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα κριτήρια: 75 ετών και άνω, κατάσταση απόδοσης 2 σύμφωνα με τη Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα Ανατολικών Πολιτειών των ΗΠΑ (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), σοβαρή καρδιακή ή πνευμονική νόσο, ηπατική δυσλειτουργία με χολερυθρίνη > 1,5 φορές το ανώτερο όριο του φυσιολογικού, καθαρή κρεατινίνη < 45 ml/min ή άλλη συννοσηρότητα. Για όλα τα άτομα διενεργήθηκε ανάλυση μετάλλαξης γονιδίων για την επίσημη επιβεβαίωση της μετάλλαξης IDH1 από το μυελό των οστών και/ή το περιφερικό αίμα χρησιμοποιώντας την δοκιμασία RealTime™ IDH1 της Abbott. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε Tibsovo 500 mg είτε αντίστοιχο εικονικό φάρμακο από του στόματος άπαξ ημερησίως με αζακιτιδίνη 75 mg/m²/ημέρα υποδόρια ή ενδοφλεβίως για 1 εβδομάδα κάθε 4 εβδομάδες έως το τέλος της μελέτης, την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα.

Η διάμεση ηλικία των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Tibsovo ήταν 76 έτη (εύρος: 58 έως 84), το 58% ήταν άνδρες, το 21% Ασιάτες, το 17% λευκοί, το 61% δεν έχει αναφερθεί και είχαν κατάσταση απόδοσης κατά ECOG 0 (19%), 1 (44%) ή 2 (36%). Εβδομήντα πέντε τοις εκατό των ασθενών είχαν de novo ΟΜΛ. Συνολικά, οι ασθενείς είχαν τεκμηριωμένο ευνοϊκό (4%), ενδιάμεσο (67%) ή δυσμενή/άλλο (26%) κυτταρογενετικό κίνδυνο, όπως εκτιμήθηκε από τους ερευνητές με βάση τις κατευθυντήριες γραμμές κλινικής πρακτικής στην ογκολογία του Εθνικού Γενικού Αντικαρκινικού Δικτύου των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής (NCCN) (2017).

Η αποτελεσματικότητα βασίστηκε στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας επιβίωση χωρίς εμφάνιση συμβάντων (EFS), που μετρήθηκε από την ημερομηνία τυχαιοποίησης έως την αποτυχία της θεραπείας, την υποτροπή από την ύφεση ή τον θάνατο από οποιαδήποτε αιτιολογία. Η αποτυχία της θεραπείας ορίστηκε ως η αποτυχία επίτευξης πλήρους ύφεσης (CR) έως την εβδομάδα 24. Η συνολική επιβίωση (OS), το ποσοστό CR, το ποσοστό CR + CR με μερική αιματολογική ανάκτηση (CR + CRh) και το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) ήταν βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας (Πίνακας 4 και Εικόνα 1).

Πίνακας 4 – Αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΟΜΛ σε συνδυασμό με αζακιτιδίνη

Καταληκτικό σημείο	Ιβοσιδενίμπη (500 mg ημερησίως) + αζακιτιδίνη N=72	Εικονικό φάρμακο + αζακιτιδίνη N=74
Επιβίωση χωρίς συμβάν, συμβάντα (%)	46 (63.9)	62 (83.8)
Αποτυχία θεραπείας	42 (58.3)	59 (79.7)
Υποτροπή	3 (4.2)	2 (2.7)
Θάνατος	1 (1.4)	1 (1.4)
Λόγος κινδύνου ¹ (95% ΔΕ)	0.33 (0.16, 0.69)	
OS συμβάντα (%)	28 (38.9)	46 (62.2)
Διάρκεια OS (95% ΔΕ) μήνες	24.0 (11.3, 34.1)	7.9 (4.1, 11.3)
Λόγος κινδύνου ¹ (95% ΔΕ)	0.44 (0.27, 0.73)	
CR, n (%)	34 (47.2)	11 (14.9)
95% ΔΕ ²	(35.3, 59.3)	(7.7, 25.0)
Λόγος απόδοσης ³ (95% ΔΕ)	4.76 (2.15, 10.50)	
CR + CRh ποσοστό, n (%)	38 (52.8)	13 (17.6)
95% ΔΕ ²	(40.7, 64.7)	(9.7, 28.2)
Λόγος Απόδοσης ³ (95% ΔΕ)	5.01 (2.32, 10.81)	
CR + CRi ποσοστό, n (%)	39 (54.2)	12 (16.2)
95% ΔΕ ²	(42.0, 66.0)	(8.7, 26.6)
Λόγος απόδοσης ³ (95% ΔΕ)	5.90 (2.69, 12.97)	

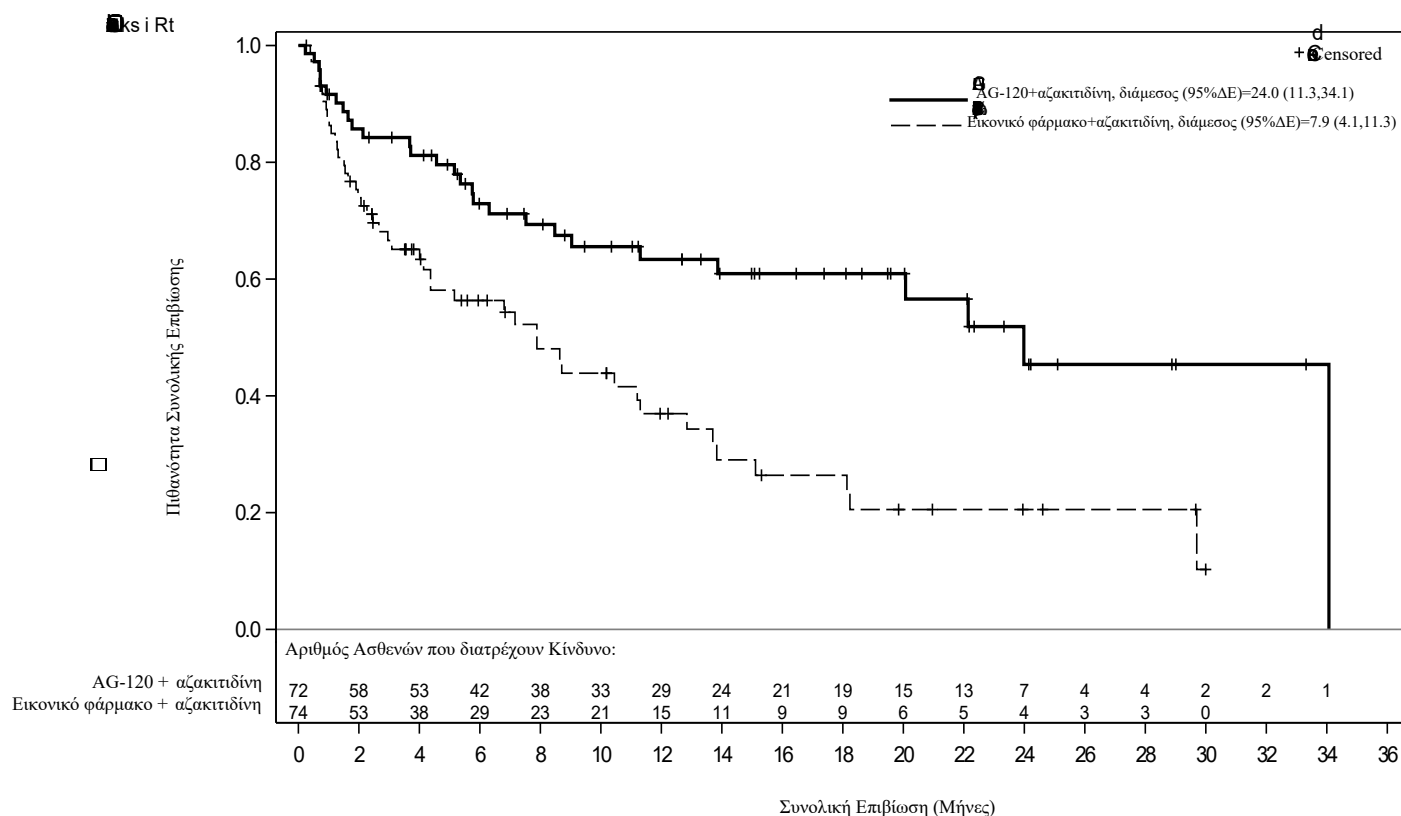
ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, CR = Πλήρης ύφεση, CRh = Πλήρης ύφεση με μερική αιματολογική ανάκτηση, CRi = Πλήρης ύφεση με ελλιπή αιματολογική ανάκτηση, OS = Συνολική επιβίωση, PR = Μερική ανταπόκριση.

¹ Ο λόγος κινδύνου εκτιμάται με τη χρήση ενός μοντέλου αναλογικών κινδύνων του Cox στρωματοποιημένου με βάση τους παράγοντες στρωματοποίησης της τυχαιοποίησης (κατάσταση ΟΜΛ και γεωγραφική περιοχή) με παρονομαστή την PBO+AZA.

² Το ΔΕ του ποσοστού υπολογίζεται με τη μέθοδο Clopper και Pearson (ακριβές διωνυμικό).

³ Η εκτίμηση Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) για τον λόγο των πιθανοτήτων υπολογίζεται με παρονομαστή PBO+AZA.

Σχήμα 1: Καμπύλες Kaplan Meier συνολικής επιβίωσης (OS)



AG120=ιβοσιδενίμπη

Μια επικαιροποιημένη ανάλυση OS, που πραγματοποιήθηκε στο 64,2% (N = 95) των συμβάντων, επιβεβαίωσε το όφελος συνολικής επιβίωσης του Tibsovo σε συνδυασμό με αζακτιδίνη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με αζακτιδίνη με διάμεσο OS 29,3 μηνών έναντι 7,9 μηνών, αντίστοιχα (HR = 0,42, 95% ΔΕ: 0,27 έως 0,65).

Προηγούμενος θεραπευμένο, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό χολαγγειοκαρκίνωμα

Η αποτελεσματικότητα του Tibsovo αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη (2:1), πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, κλινική μελέτη φάσης 3 (Μελέτη AG120-C-005) σε 185 ενήλικες ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό χολαγγειοκαρκίνωμα με μετάλλαξη IDH1 R132, των οποίων η νόσος είχε προχωρήσει μετά από τουλάχιστον 1 αλλά όχι περισσότερα από 2 προηγούμενα θεραπευτικά σχήματα που περιλάμβαναν τουλάχιστον ένα σχήμα που περιείχε γεμισταβίνη ή 5-FU και αναμενόμενη επιβίωση ≥ 3 μηνών.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε το Tibsovo 500 mg από στόματος άπαξ ημερησίως είτε αντίστοιχο εικονικό φάρμακο μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την ανάπτυξη μη αποδεκτής τοξικότητας. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε ανάλογα με τον αριθμό των προηγούμενων θεραπειών (1 ή 2). Οι επιλέξιμοι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο είχαν τη δυνατότητα να μεταβούν σε λήψη του Tibsovo μετά από τεκμηριωμένη σε ακτινογραφία εξέλιξη της νόσου, όπως αξιολογήθηκε από τον Ερευνητή. Η ανάλυση γονιδιακής μετάλλαξης για την κεντρική επιβεβαίωση της μετάλλαξης IDH1 από βιοψία ιστού όγκου διεξήχθη σε όλα τα άτομα χρησιμοποιώντας τη Δοκιμασία OncomineTM Dx Target.

Η διάμεση ηλικία ήταν 62 έτη (εύρος: 33 έως 83). Η πλειονότητα των ασθενών ήταν γυναίκες (63%), το 57% ήταν λευκοί και το 37% είχε κατάσταση απόδοσης κατά ECOG 0 (37%) ή 1 (62%). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον 1 προηγούμενη γραμμή συστηματικής θεραπείας και το 47% έλαβε δύο προηγούμενες γραμμές. Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν ενδοηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα (91%) κατά τη διάγνωση και 92% είχαν μεταστατική νόσο. Και στα δύο σκέλη, το 70% των ασθενών είχε

μετάλλαξη R132C, το 15% είχε μετάλλαξη R132L, το 12% είχε μετάλλαξη R132G, το 1,6% είχε μετάλλαξη R132S και το 1,1% είχε μετάλλαξη R132H.

Το πρωταρχικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), όπως καθορίστηκε από το Ανεξάρτητο Κέντρο Ακτινολογίας (IRC) σύμφωνα με τα Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους (RECIST) έκδ.1.1, το οποίο ορίστηκε ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την εξέλιξη της νόσου ή θανάτου από οποιαδήποτε αιτιολογία.

Η συνολική επιβίωση (OS) ήταν ένα δευτερεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας. Όπως επιτρεπόταν από το πρωτόκολλο, ένα μεγάλο ποσοστό (70,5%) των ασθενών στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου μετέβει σε λήψη Tibsovo μετά από τεκμηριωμένη σε ακτινογραφία εξέλιξη της νόσου, όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή.

Τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα συνοψίζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5 - Αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό χολαγγειοκαρκίνωμα

Καταληκτικό σημείο	Ιβοσιδενίμπη (500 mg ημερησίως)	Εικονικό φάρμακο
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) από αξιολόγηση μέσω IRC	N=124	N=61
Συμβάντα, n (%)		
Προοδευτική Νόσος	76 (61)	50 (82)
Θάνατος	64 (52)	44 (72)
	12 (10)	6 (10)
Διάρκεια PFS, μήνες (95% ΔΕ)	2.7 (1.6, 4.2)	1.4 (1.4, 1.6)
Λόγος κινδύνου (95% ΔΕ)¹	0.37 (0.25, 0.54)	
Τιμή P²	<0.0001	
Ποσοστό PFS (%)³		
6 μήνες	32.0	ME
12 μήνες	21.9	ME
	Ιβοσιδενίμπη (500 mg ημερησίως)	Εικονικό φάρμακο
Συνολική επιβίωση⁴	N=126	N=61
Θάνατοι, n (%)	100 (79)	50 (82)
Διάρκεια OS (μήνες, 95% ΔΕ)	10.3 (7.8, 12.4)	7.5 (4.8, 11.1)
Λόγος κινδύνου (95% ΔΕ)¹	0.79 (0.56, 1.12)	
Τιμή P²	0.093	

IRC: Ανεξάρτητο Κέντρο Ακτινολογίας, ΔΕ: Διάστημα Εμπιστοσύνης, ME = μη εκτιμητέο.

¹ Η αναλογία κινδύνου υπολογίζεται από το στρωματοποιημένο μοντέλο παλινδρόμησης του Cox.

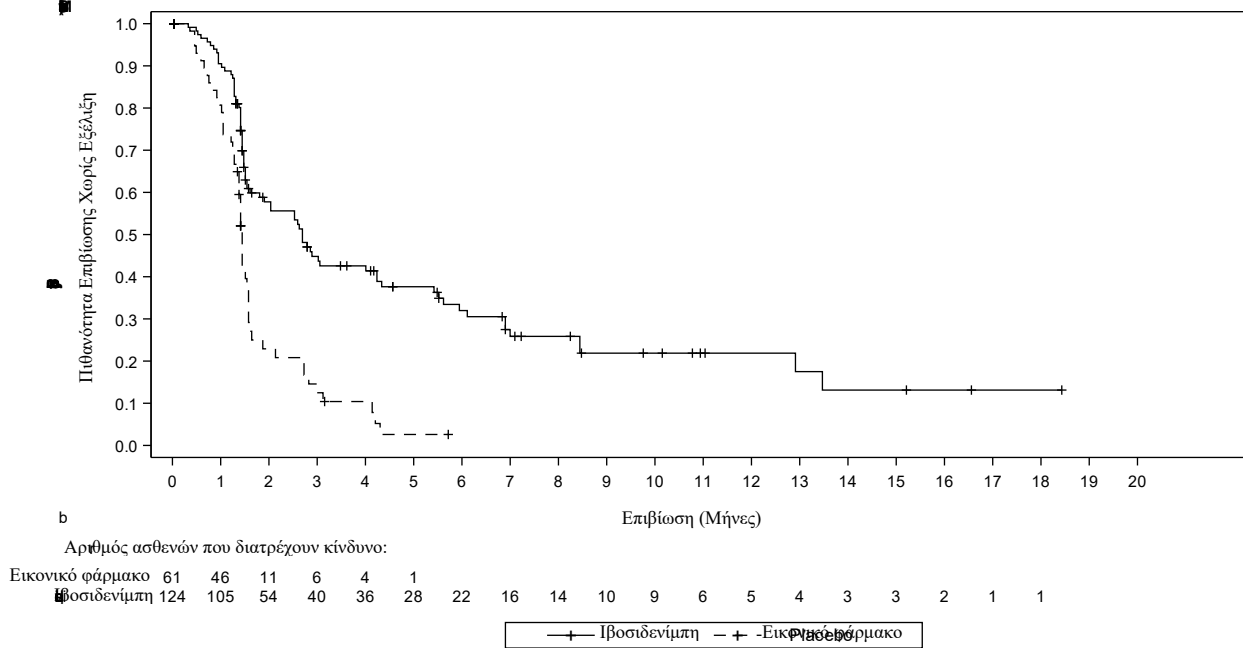
Παράγοντας στρωματοποίησης είναι ο αριθμός των προηγούμενων σειρών θεραπειών κατά την τυχαιοποίηση.

² Η τιμή P υπολογίζεται από τη μονόπλευρη στρωματοποιημένη δοκιμασία log-rank χωρίς προσαρμογή για διασταύρωση. Ο παράγοντας στρωματοποίησης είναι ο αριθμός των προηγούμενων σειρών θεραπειών κατά την τυχαιοποίηση.

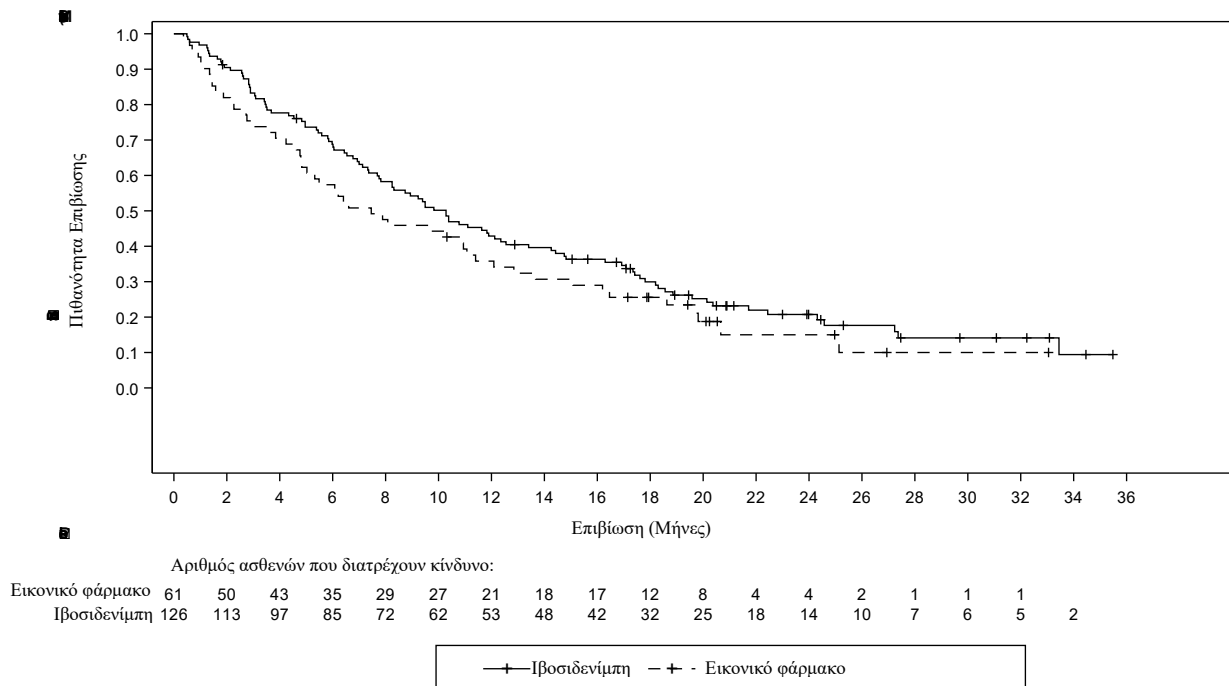
³ Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier. Κανείς από τους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο δε σημείωσε PFS 6 μηνών ή περισσότερο.

⁴ Τα αποτελέσματα της OS βασίζονται στην τελική ανάλυση της OS (με βάση 150 θανάτους- διακοπή δεδομένων: 31 Μαΐου 2020), η οποία πραγματοποιήθηκε 16 μήνες μετά την τελική ανάλυση της PFS (διακοπή δεδομένων: 31 Ιανουαρίου 2019).

Σχήμα 2: Διάγραμμα Kaplan-Meier επιβίωσης χωρίς εξέλιξη βάσει IRC



Σχήμα 3: Διάγραμμα Kaplan-Meier συνολικής επιβίωσης



Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Tibsono σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας και στην θεραπεία όλων των παθήσεων που περιλαμβάνονται στην κατηγορία των κακοήθων νεοπλασιών (εκτός από τους όγκους του κεντρικού νευρικού συστήματος, τις νεοπλασίες του αιμοποιητικού και λεμφικού ιστού) και για τη θεραπεία των κακοήθων νεοπλασιών του κεντρικού νευρικού συστήματος.
(βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Συνολικά 10 κλινικές μελέτες συνέβαλαν στον χαρακτηρισμό της κλινικής φαρμακολογίας της ιβοσιδενίμπης. Πέντε μελέτες έχουν διεξαχθεί σε υγιή άτομα και 3 μελέτες έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με προχωρημένες κακοήθειες, συμπεριλαμβανομένων 2 μελετών σε ασθενείς με χολαγγειοκαρκίνωμα. Δύο μελέτες διεξήχθησαν σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΟΜΛ που έλαβαν ιβοσιδενίμπη σε συνδυασμό με αζακιτιδίνη. Τα φαρμακοκινητικά καταληκτικά σημεία έχουν αξιολογηθεί στο πλάσμα και στα ούρα. Τα φαρμακοδυναμικά καταληκτικά σημεία αξιολογήθηκαν στο πλάσμα, στα ούρα, στη βιοψία όγκου και στο μυελό των οστών (μόνο για μελέτες σε ασθενείς με προχωρημένες κακοήθειες).

Η φαρμακοκινητική σταθερής κατάστασης της ιβοσιδενίμπης 500 mg ήταν συγκρίσιμη μεταξύ ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα ΟΜΛ και χολαγγειοκαρκίνωμα.

Απορρόφηση

Μετά από μία εφάπαξ δόση 500 mg από του στόματος, ο διάμεσος χρόνος έως τη C_{max} (T_{max}) ήταν περίπου 2 ώρες σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΟΜΛ που έλαβαν θεραπεία με συνδυασμό ιβοσιδενίμπης και αζακιτιδίνης και σε ασθενείς με χολαγγειοκαρκίνωμα.

Σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΟΜΛ που έλαβαν θεραπεία με συνδυασμό ιβοσιδενίμπης (ημερήσια δόση 500 mg) και αζακιτιδίνης, η μέση C_{max} σταθερής κατάστασης ήταν 6.145 ng/ml (CV%: 34) και η μέση AUC σταθερής κατάστασης ήταν 106.326 ng-hr/ml (CV%: 41).

Σε ασθενείς με χολαγγειοκαρκίνωμα, η μέση C_{max} ήταν 4.060 ng/mL (%CV: 45) μετά από εφάπαξ δόση 500 mg και 4.799 ng/mL (CV%: 33) σε σταθερή κατάσταση για 500 mg ημερησίως. Η AUC ήταν 86.382 ng-hr/mL (CV%: 34).

Οι λόγοι συσσώρευσης ήταν περίπου 1,6 για την AUC και 1,2 για την C_{max} σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΟΜΛ που έλαβαν θεραπεία με συνδυασμό ιβοσιδενίμπης και αζακιτιδίνης και περίπου 1,5 για την AUC και 1,2 για την C_{max} σε ασθενείς με χολαγγειοκαρκίνωμα, σε διάστημα ενός μήνα, όταν η ιβοσιδενίμπη χορηγήθηκε σε δόση 500 mg ημερησίως. Τα επίπεδα σταθερής κατάστασης στο πλάσμα επιτεύχθηκαν εντός 14 ημερών από τη χορήγηση της δόσης άπαξ ημερησίως.

Σημαντικές αυξήσεις της C_{max} της ιβοσιδενίμπης (κατά περίπου 98%, 90% ΔΕ: 79, 119) και της AUC_{inf} (κατά περίπου 25%) παρατηρήθηκαν μετά τη χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης με ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (περίπου 900 έως 1.000 θερμίδες, 56% έως 60% λίπος) σε υγιή άτομα (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Με βάση μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση, ο μέσος φαινομενικός όγκος κατανομής της ιβοσιδενίμπης σε σταθερή κατάσταση (V_c/F) είναι 3,20 L/kg (CV%: 47,8) σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΟΜΛ που έλαβαν θεραπεία με συνδυασμό ιβοσιδενίμπης και αζακιτιδίνης και 2,97 L/kg (CV%: 25,9) σε ασθενείς με χολαγγειοκαρκίνωμα που έλαβαν μονοθεραπεία με ιβοσιδενίμπη.

Βιομετασχηματισμός

Η ιβοσιδενίμπη ήταν το κυρίαρχο συστατικό (> 92%) της συνολικής ραδιενεργότητας στο πλάσμα από υγιή άτομα. Μεταβολίζεται πρωτίστως μέσω οξειδωτικών μονοπατιών που μεσολαβούνται σε μεγάλο βαθμό από το CYP3A4 με μικρή συμβολή από τα μονοπάτια N-απαλκύλωσης και υδρόλυσης.

Η ιβοσιδενίμπη επάγει το CYP3A4 (συμπεριλαμβανομένου του ίδιου του μεταβολισμού της), το CYP2B6, το CYP2C8, το CYP2C9 και μπορεί να επάγει το CYP2C19 και τις UGTs. Ως εκ τούτου, μπορεί να μειώσει τη συστηματική έκθεση στα υποστρώματα αυτών των ενζύμων (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.6).

Η ιβουσιδενίμπη αναστέλλει την P-gr *in vitro* και έχει τη δυνατότητα να επάγει την P-gr. Ως εκ τούτου, μπορεί να μεταβάλει τη συστηματική έκθεση σε δραστικές ουσίες που μεταφέρονται κυρίως από την P-gr (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Δεδομένα *in vitro* υποδηλώνουν ότι η ιβουσιδενίμπη έχει τη δυνατότητα να αναστέλλει τις OAT3, OATP1B1 και OATP1B3 σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις και, ως εκ τούτου, μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση στα υποστρώματα OAT3, OATP1B1 ή OATP1B3 (βλ. παραγράφους 4.5).

Αποβολή

Σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΟΜΛ που έλαβαν θεραπεία με συνδυασμό ιβουσιδενίμπης και αζακτιδίνης, η μέση φαινόμενη κάθαρση της ιβουσιδενίμπης σε σταθερή κατάσταση ήταν 4,6 L/ώρα (35%) με μέσο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής 98 ώρες (42%).

Σε ασθενείς με χολαγγειοκαρκίνωμα, η μέση φαινόμενη κάθαρση της ιβουσιδενίμπης σε σταθερή κατάσταση ήταν 6,1 L/ώρα (31%) με μέσο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής 129 ώρες (102%).

Σε υγιή άτομα, το 77% μιας εφάπαξ δόσης ιβουσιδενίμπης από στόματος βρέθηκε στα κόπρανα, εκ των οποίων το 67% ανακτήθηκε αμετάβλητο. Περίπου το 17% μιας εφάπαξ δόσης από στόματος βρέθηκε στα ούρα εκ των οποίων το 10% ανακτήθηκε αμετάβλητο.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η AUC και η C_{max} της ιβουσιδενίμπης αυξήθηκαν με τρόπο λιγότερο ανάλογο προς τη δόση από 200 mg έως 1.200 mg άπαξ ημερησίως (0,4 έως 2,4 φορές τη συνιστώμενη δόση).

Ειδιοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική της ιβουσιδενίμπης σε ηλικιωμένους ασθενείς έως 84 ετών. Η φαρμακοκινητική της ιβουσιδενίμπης σε ασθενείς ηλικίας 85 ετών και άνω είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική της ιβουσιδενίμπης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ($eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²). Η φαρμακοκινητική της ιβουσιδενίμπης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) ή νεφρική δυσλειτουργία που απαιτεί αιμοκάθαρση είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Χρησιμοποιώντας την ταξινόμηση NCI, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική της ιβουσιδενίμπης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική της ιβουσιδενίμπης σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία είναι άγνωστη σε ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσθείσα ΟΜΛ και με χολαγγειοκαρκίνωμα (βλ. παράγραφο 4.2). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία που να διαστρωματώνονται σύμφωνα με την ταξινόμηση Child-Pugh.

Άλλα

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική της ιβουσιδενίμπης με βάση το φύλο, τη φυλή, το σωματικό βάρος ή την κατάσταση απόδοσης κατά ECOG.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Φαρμακολογία σχετικά με την ασφάλεια

Το δυναμικό της ιβοσιδενίμης για παράταση του διαστήματος QT αποδείχθηκε σε προκλινικές μελέτες *in vitro* και *in vivo* σε κλινικά συναφή επίπεδα πλάσματος.

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης

Σε μελέτες σε ζώα με κλινικά σχετικές εκθέσεις, η ιβοσιδενίμη προκάλεσε αιματολογικές διαταραχές (υποκυτταρικότητα του μυελού των οστών, λεμφική απογύμνωση, μείωση της μάζας των ερυθροκυττάρων μαζί με εξωμυελική αιμοποίηση στον σπλήνα), γαστρεντερική τοξικότητα, ευρήματα θυρεοειδούς (υπερτροφία/υπερπλασία θυλακικών κυττάρων σε αρουραίους), ηπατική τοξικότητα (αυξημένες τρανσαμινάσες, αυξημένο βάρος, ηπατοκυτταρική υπερτροφία και νέκρωση σε αρουραίους και ηπατοκυτταρική υπερτροφία που σχετίζεται με αυξημένο βάρος ήπατος σε πιθήκους) και ευρήματα στο νεφρό (σωληναριακή κενотоπώση και νέκρωση σε αρουραίους). Οι τοξικές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν στο αιματολογικό σύστημα, στο γαστρεντερικό σύστημα και στους νεφρούς ήταν αναστρέψιμες, ενώ οι τοξικές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν στο ήπαρ, τον σπλήνα και τον θυρεοειδή εξακολουθούσαν να παρατηρούνται στο τέλος της περιόδου αποκατάστασης.

Γονοτοξικότητα και καρκινογένεση

Η ιβοσιδενίμη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος ή μιτογόνος σε συμβατικές δοκιμασίες γονοτοξικότητας *in vitro* και *in vivo*. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης με την ιβοσιδενίμη.

Αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας με την ιβοσιδενίμη. Στη μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης 28 ημερών σε αρουραίους, παρατηρήθηκε ατροφία της μήτρας στα θηλυκά σε μη ανεκτά επίπεδα δόσεων περίπου 1,7 φορές τα κλινικά επίπεδα έκθεσης (με βάση την AUC) και ήταν αναστρέψιμη μετά από περίοδο αποκατάστασης 14 ημερών. Εκφύλιση των όρχεων παρατηρήθηκε σε αρσενικά σε μη ανεκτά επίπεδα δόσεων περίπου 1,2 φορές τα κλινικά επίπεδα έκθεσης (με βάση την AUC) σε ζώα που υπέστησαν πρόωρη ευθανασία.

Σε μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους, εμφανίστηκαν χαμηλότερο εμβρυϊκό σωματικό βάρος και καθυστερημένη σκελετική οστεοποίηση χωρίς μητρική τοξικότητα. Σε κουνέλια παρατηρήθηκαν μητρική τοξικότητα, αυθόρμητες αποβολές, μειωμένο εμβρυϊκό σωματικό βάρος, αυξημένη μεταεμφυτευματική θνησιμότητα, καθυστερημένη σκελετική οστεοποίηση και τροποποίηση της σπλαχνικής ανάπτυξης (μικρός σπλήνας). Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η ιβοσιδενίμη διαπερνά τον πλακούντα και βρίσκεται στο πλάσμα του εμβρύου. Σε αρουραίους και κουνέλια, τα επίπεδα χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες για την εμβρυϊκή ανάπτυξη ήταν 0,4 φορές και 1,4 φορές τα κλινικά επίπεδα έκθεσης (με βάση την AUC), αντίστοιχα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη
Σουκκινική οξική υπομελλόζη
Κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου, άνυδρο
Μαγνήσιο στεατικό

Νάτριο λαουρυλοθειικό (E487)

Επικάλυψη λεπτού υμενίου

Υπρομελλόζη

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Λακτόζη μονοϋδρική

Τριακετίνη

Λάκα αργιλίου ινδικοκαρμίνης (E132)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πώμα από πολυπροπυλένιο (PP) με κλείσιμο ασφαλείας για παιδιά και σφράγιση από πολυαιθυλένιο (PE) με θερμική επαγωγή. Κάθε φιάλη περιέχει 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και ένα ξηραντικό γέλης πυριτίου σε δοχείο HDPE.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1728/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 04 Μαΐου 2023

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Les Laboratoires Servier Industrie
905, route de Saran
45520 Gidy
Γαλλία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Πριν από την κυκλοφορία του Tibsovo σε κάθε Κράτος Μέλος, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των όρων διανομής και οποιονδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος, με την Εθνική Αρμόδια Αρχή.

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα απευθύνεται σε ασθενείς με ΟΜΛ που συνταγογραφήθηκε το Tibsovo, για να παρέχει περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τον σημαντικό εντοπισμένο κίνδυνο συνδρόμου διαφοροποίησης.

Ο ΚΑΚ θα πρέπει να διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος στο οποίο κυκλοφορεί το Tibsono, θα παρασχεθεί σε όλους τους ασθενείς που αναμένεται να χρησιμοποιήσουν το Tibsono το ακόλουθο εκπαιδευτικό υλικό:

Το υλικό με πληροφορίες για τον ασθενή:

- Φύλλο οδηγιών χρήσης
- Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς:
 - Πληροφορίες για ασθενείς με ΟΜΛ ότι η θεραπεία με Tibsono μπορεί να προκαλέσει σύνδρομο διαφοροποίησης.
 - Περιγραφή των σημείων και συμπτωμάτων των ζητημάτων ασφάλειας και πότε πρέπει να αναζητηθεί ιατρική φροντίδα αν υπάρχει υποψία για σύνδρομο διαφοροποίησης.
 - Ένα προειδοποιητικό μήνυμα για τους επαγγελματίες υγείας που φροντίζουν τον ασθενή ανά πάσα στιγμή, συμπεριλαμβανομένων των καταστάσεων έκτακτης ανάγκης, ότι ο ασθενής χρησιμοποιεί Tibsono.
 - Στοιχεία επικοινωνίας του θεράποντος ιατρού που έχει συνταγογραφήσει το Tibsono.
 - Την ανάγκη να έχει πάντα μαζί την κάρτα και να την παρουσιάζει σε οποιονδήποτε επαγγελματία υγείας.

Η κάρτα προειδοποίησης ασθενούς θα ενσωματωθεί στη συσκευασία και το περιεχόμενο θα συμφωνηθεί ως μέρος της επισήμανσης (Παράρτημα ΙΙΙ).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tibsono 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ιβοσιδενίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 250 mg ιβοσιδενίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην καταπίνετε την ξηραντική ουσία.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1728/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Tibsovo 250mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΦΙΑΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tibsono 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ιβοσιδενίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 250 mg ιβοσιδενίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δισκίο

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην καταπίνετε την ξηραντική ουσία.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Les Laboratoires Servier

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1728/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΚΑΡΤΑ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ – ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

**Tibsovo 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ιβοσιδενίμπη**

Πληροφορίες για τον ασθενή που υποβάλλεται σε θεραπεία για οξεία μυελογενή λευχαιμία

Αυτή η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς περιέχει σημαντικές πληροφορίες για εσάς και τους επαγγελματίες υγείας σχετικά με το Tibsovo.

- Διατηρείστε αυτήν την κάρτα μαζί σας ανά πάσα στιγμή.
- Ενημερώστε οποιονδήποτε ιατρό, φαρμακοποιό ή νοσοκόμο ότι παίρνετε το Tibsovo.
- Επικοινωνήστε αμέσως με έναν επαγγελματία υγείας και δείξτε του την Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς εάν εμφανίσετε κάποιο από τα συμπτώματα που αναφέρονται παρακάτω.
- Βεβαιωθείτε ότι χρησιμοποιείτε την πιο πρόσφατη έκδοση αυτής της κάρτας. Αυτή θα είναι εκείνη που θα βρείτε στο πιο πρόσφατο κουτί των δισκίων σας.

Σχετικά με τη θεραπεία

- Το Tibsovo χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενήλικων με οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) και χορηγείται σε συνδυασμό με ένα άλλο αντικαρκινικό φάρμακο που ονομάζεται «αζακτιδίνη». Το Tibsovo χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς των οποίων η ΟΜΛ σχετίζεται με μια αλλαγή (μετάλλαξη) στην πρωτεΐνη IDH1.
- Το Tibsovo μπορεί να προκαλέσει **σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες** συμπεριλαμβανομένης μιας σοβαρής κατάστασης που είναι γνωστή ως **σύνδρομο διαφοροποίησης**.
- Το σύνδρομο διαφοροποίησης μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή εάν δεν αντιμετωπιστεί.
- Το σύνδρομο διαφοροποίησης σε ασθενείς με ΟΜΛ εμφανίστηκε έως και 46 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Ζητήστε επείγοντως ιατρική βοήθεια εάν έχετε κάποιο από τα παρακάτω συμπτώματα μετά τη λήψη του Tibsovo:

- πυρετό
- βήχα
- δυσκολία στην αναπνοή
- εξάνθημα
- μειωμένη διούρηση
- ζάλη ή τάση για λιποθυμία
- ταχεία αύξηση βάρους
- πρήξιμο των χεριών ή των ποδιών σας

Διαβάστε το Φύλλο Οδηγιών του Tibsovo για περισσότερες πληροφορίες.

Πληροφορίες για τους επαγγελματίες υγείας

- Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tibsovo έχουν παρουσιάσει σύνδρομο διαφοροποίησης το οποίο μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή ή θανατηφόρο εάν δεν αντιμετωπιστεί.
- Το σύνδρομο διαφοροποίησης σε ασθενείς με ΟΜΛ εμφανίστηκε έως και 46 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας.
- Το σύνδρομο διαφοροποίησης σχετίζεται με ταχύ πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση των μυελοειδών κυττάρων.
Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν:

Μη λοιμώδη λευκοκυττάρωση, περιφερικό οίδημα, πυρεξία, δύσπνοια, πλευριτική συλλογή, υπόταση, υποξία, πνευμονικό οίδημα, πνευμονίτιδα, περικαρδιακή συλλογή, εξάνθημα, υπερφόρτωση με υγρά, σύνδρομο λύσης όγκου και αυξημένη κρεατινίνη.

- Εάν υπάρχει υποψία συνδρόμου διαφοροποίησης, χορηγήστε συστηματικά κορτικοστεροειδή και ξεκινήστε αιμοδυναμική παρακολούθηση μέχρι την αποδρομή των συμπτωμάτων και για τουλάχιστον 3 ημέρες.

Βλέπε την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος του Tibsono για περισσότερες πληροφορίες.

Παρακαλείστε όπως συμπληρώσετε αυτήν την ενότητα

Όνομα ασθενή: _____

Ημερομηνία γέννησης: _____

Ημερομηνία έναρξης Tibsono και δόση: _____

Επαφή έκτακτης ανάγκης συνταγογράφου/νοσοκομείου: _____

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Tibsovo 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ιβοσιδενίμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Tibsovo και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tibsovo
3. Πώς να πάρετε το Tibsovo
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Tibsovo
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Tibsovo και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Tibsovo

Το Tibsovo περιέχει τη δραστική ουσία ιβοσιδενίμπη. Είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία συγκεκριμένων καρκίνων που περιέχουν ένα μεταλλαγμένο (τροποποιημένο) γονίδιο που σχηματίζει μία πρωτεΐνη γνωστή ως IDH1, η οποία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παραγωγή ενέργειας για τα κύτταρα. Όταν το γονίδιο IDH1 μεταλλάσσεται, η πρωτεΐνη IDH1 τροποποιείται και δεν λειτουργεί σωστά, και αυτό έχει ως αποτέλεσμα αλλαγές στο κύτταρο, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν στην ανάπτυξη καρκίνου. Το Tibsovo μπλοκάρει τη μεταλλαγμένη μορφή της πρωτεΐνης IDH1 και βοηθά στην επιβράδυνση ή τη διακοπή της ανάπτυξης του καρκίνου.

Ποια είναι η χρήση του Tibsovo

Το Tibsovo χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με:

- οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ). Όταν χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ΟΜΛ, το Tibsovo θα χορηγείται σε συνδυασμό με ένα άλλο αντικαρκινικό φάρμακο που ονομάζεται «αζακτιδίνη».
- καρκίνο χοληφόρων (επίσης γνωστό ως «χολαγγειοκαρκίνωμα»). Το Tibsovo χρησιμοποιείται μόνο του για τη θεραπεία ασθενών των οποίων ο καρκίνος χοληφόρων έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος και οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία.

Το Tibsovo χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς των οποίων η ΟΜΛ ή ο καρκίνος χοληφόρων σχετίζεται με αλλαγή (μετάλλαξη) στην πρωτεΐνη IDH1.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tibsovo

Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει μια εξέταση για να ελέγξει εάν έχετε μια μετάλλαξη στην πρωτεΐνη IDH1 προτού αποφασίσει εάν αυτό το φάρμακο είναι η κατάλληλη θεραπεία για εσάς.

Μην πάρετε το Tibsovo

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στην **ιβοσιδενίμπη** ή σε **οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά** αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν παίρνετε ήδη φάρμακα όπως η δαβιγατράνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων αίματος), το βαλσαμόχορτο (ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη και το άγχος), η ριφαμπικίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων) ή ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοϋτοΐνη).
- εάν έχετε ένα καρδιακό πρόβλημα, με το οποίο γεννηθήκατε, που ονομάζεται «συγγενές σύνδρομο μακρού QTc».
- εάν έχετε οικογενειακό ιστορικό αιφνίδιου θανάτου ή μη φυσιολογικό ή ακανόνιστο καρδιακό παλμό στις κάτω κοιλότητες της καρδιάς.
- εάν έχετε σοβαρή διαταραχή της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς που επηρεάζει το ρυθμό της και ονομάζεται «παράταση του διαστήματος QTc».

Μην πάρετε το Tibsovo εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς. Εάν δεν είστε σίγουροι, μιλήστε με το γιατρό ή το νοσοκόμο σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Σύνδρομο διαφοροποίησης σε ασθενείς με OMA:

Το Tibsovo μπορεί να προκαλέσει μια σοβαρή κατάσταση γνωστή ως **σύνδρομο διαφοροποίησης** σε ασθενείς με OMA. Πρόκειται για μια κατάσταση που επηρεάζει τα κύτταρα του αίματός σας και μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή εάν δεν αντιμετωπιστεί.

Ζητήστε επειγόντως ιατρική βοήθεια εάν έχετε κάποιο από τα παρακάτω συμπτώματα μετά τη λήψη του Tibsovo:

- πυρετό,
- βήχα,
- δυσκολία στην αναπνοή,
- εξάνθημα,
- μειωμένη διούρηση,
- ζάλη ή τάση για λιποθυμία,
- ταχεία αύξηση βάρους,
- πρήξιμο των χεριών ή των ποδιών σας.

Αυτά μπορεί να είναι σημεία του συνδρόμου διαφοροποίησης.

Η συσκευασία περιέχει μια κάρτα προειδοποίησης ασθενούς που θα την έχετε πάντα μαζί σας. Περιέχει σημαντικές πληροφορίες για εσάς και τους επαγγελματίες υγείας σας σχετικά με το τι πρέπει να κάνετε εάν εμφανίσετε κάποιο από τα συμπτώματα του συνδρόμου διαφοροποίησης (βλ. παράγραφο 4).

Παράταση του διαστήματος QTc:

Το Tibsovo μπορεί να προκαλέσει μια σοβαρή κατάσταση γνωστή ως **παράταση του διαστήματος QTc**, η οποία μπορεί να προκαλέσει ακανόνιστους καρδιακούς παλμούς και απειλητικές για τη ζωή αρρυθμίες (μη φυσιολογική ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς που επηρεάζει τον ρυθμό της). Ο γιατρός σας πρέπει να ελέγχει την ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Tibsovo (βλ. «Τακτικές εξετάσεις»).

Ζητήστε επειγόντως ιατρική βοήθεια εάν αισθανθείτε ζάλη, αίσθημα λιποθυμίας, αίσθημα παλμών ή λιποθυμία (βλ. επίσης παράγραφο 4) μετά τη λήψη του Tibsovo. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ενημερώστε τους γιατρούς σας ότι παίρνετε Tibsovo πριν ξεκινήσετε οποιοδήποτε νέο φάρμακο, καθώς αυτά μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης μη φυσιολογικού καρδιακού ρυθμού.

- Εάν εμφανίσετε κάποια από τις παραπάνω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει άλλα φάρμακα για την αντιμετώπισή τους και μπορεί να σας πει να σταματήσετε να παίρνετε το Tibsovo για κάποιο χρονικό διάστημα ή να το διακόψετε τελείως.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας **πριν πάρετε** το Tibsovo εάν:

- έχετε **καρδιακά προβλήματα** ή **προβλήματα με μη φυσιολογικά επίπεδα ηλεκτρολυτών** (όπως νάτριο, κάλιο, ασβέστιο ή μαγνήσιο),
- λαμβάνετε **ορισμένα φάρμακα που μπορεί να επηρεάσουν την καρδιά** (π.χ. αυτά που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της αρρυθμίας και ονομάζονται αντιαρρυθμικά, ορισμένα αντιβιοτικά, ορισμένα αντιμυκητιασικά και αυτά που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου βλέπε «Άλλα φάρμακα και Tibsovo»),
- έχετε προβλήματα στους νεφρούς,
- έχετε ηπατικά προβλήματα.

Τακτικές εξετάσεις

Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί στενά πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Tibsovo. Θα χρειαστεί να κάνετε τακτικά ηλεκτροκαρδιογραφήματα (ΗΚΓ, μία καταγραφή της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς σας) για την παρακολούθηση του καρδιακού σας παλμού. Θα σας γίνει ένα ΗΚΓ πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Tibsovo, μία φορά την εβδομάδα για τις τρεις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας και στη συνέχεια μηνιαίως. Μπορεί να πραγματοποιηθούν επιπλέον ΗΚΓ σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν αρχίσετε να παίρνετε ορισμένα φάρμακα που μπορεί να επηρεάσουν την καρδιά σας, θα πραγματοποιηθεί ΗΚΓ πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το νέο φάρμακο, εφόσον απαιτείται.

Θα υποβληθείτε επίσης σε εξέταση αίματος πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Tibsovo και στη συνέχεια σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Εάν είναι απαραίτητο, ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας του Tibsovo, να τη διακόψει προσωρινά ή να τη διακόψει τελείως.

Παιδιά και έφηβοι

Μην χορηγείτε αυτό το φάρμακο σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών, διότι δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Tibsovo

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό γιατί μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Tibsovo ή να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών ή το Tibsovo μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο τα άλλα φάρμακα λειτουργούν.

Ειδικότερα, θα πρέπει να **ενημερώσετε το γιατρό σας** εάν παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα, ώστε να αποφασίσει εάν η θεραπεία σας πρέπει να τροποποιηθεί:

- **αντιβιοτικά** που χρησιμοποιούνται για βακτηριακές λοιμώξεις (π.χ. ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, βενζυλοπενικιλίνη, σιπροφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη),
- **βαρφαρίνη** (χρησιμοποιείται για την πρόληψη της δημιουργίας θρόμβων στο αίμα),
- **φάρμακα που χρησιμοποιούνται για μυκητιασικές λοιμώξεις** (π.χ. ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, φλουκοναζόλη, ισαβουκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη),
- **φάρμακα που επηρεάζουν τον καρδιακό σας παλμό**, γνωστά ως αντιαρρυθμικά (π.χ. διλτιαζέμη, βεραπαμίλη, κινιδίνη),
- **φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη διακοπή της ναυτίας και του εμέτου**, γνωστά ως αντιεμετικά (π.χ. απρεπιτάντη, ονδανσετρόνη, τροπισετρόνη, γρανισετρόνη),
- **φάρμακα που χρησιμοποιούνται μετά από μεταμοσχεύσεις οργάνων**, γνωστά ως ανοσοκατασταλτικά (π.χ. κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους, σιρόλιμους, τακρόλιμους),

- **φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τον ιό HIV** (π.χ. ραλτεγκραβίρη, ριτοναβίρη, αταζαναβίρη),
- **αλφεντανίλη** (χρησιμοποιείται για αναισθησία σε χειρουργικές επεμβάσεις),
- **φαιντανύλη** (χρησιμοποιείται για έντονο πόνο),
- **πιμοζίδη** (χρησιμοποιείται για τη σχιζοφρένεια),
- **φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τον καρκίνο** (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, ιφωσφαμίδη, πακλιταξέλη),
- **μεθαδόνη** (χρησιμοποιείται για τον εθισμό στη μορφίνη ή την ηρωίνη ή για σοβαρό πόνο),
- **φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τον διαβήτη τύπου 2** (π.χ. πιογλιταζόνη, ρεπαγλινίδη),
- **ομεπραζόλη** (που χρησιμοποιείται για έλκος στομάχου και γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση),
- **φουροσεμίδα** (χρησιμοποιείται για τη συσσώρευση υγρών, γνωστή ως οίδημα),
- **φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την υψηλή χοληστερόλη**, γνωστά ως στατίνες (π.χ. ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη).
- **λαμοτριγίνη** (χρησιμοποιείται για την επιληψία).

Το Tibsonο με τροφή και ποτό

Μην καταναλώνετε γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Tibsonο, καθώς μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης αυτού του φαρμάκου.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Το Tibsonο δεν συνιστάται για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να πραγματοποιούν ένα τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tibsonο και θα πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό ή το νοσοκόμο σας εάν μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε το Tibsonο.

Αντισύλληψη

Το Tibsonο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στην εγκυμοσύνη, καθώς μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και οι άνδρες με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη για να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tibsonο και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά την τελευταία δόση.

Το Tibsonο μπορεί να εμποδίσει τη σωστή λειτουργία των ορμονικών αντισυλληπτικών. Εάν εσείς ή ο σύντροφός σας χρησιμοποιείτε ορμονικό αντισυλληπτικό (π.χ. αντισυλληπτικά χάπια ή αντισυλληπτικά επιθέματα ή εμφυτεύματα), πρέπει **επίσης να χρησιμοποιείτε μέθοδο φραγμού** (π.χ. προφυλακτικά ή διάφραγμα) για να αποφύγετε την εγκυμοσύνη. Συζητήστε με το γιατρό ή το νοσοκόμο σας σχετικά με τη σωστή μέθοδο αντισύλληψης για εσάς.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το Tibsonο περνάει στο μητρικό γάλα. **Μην** θηλάζετε το βρέφος σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tibsonο και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Δεν είναι γνωστό εάν το Tibsonο επηρεάζει τη γονιμότητα. Εάν ανησυχείτε για τη γονιμότητά σας ενώ παίρνετε Tibsonο, μιλήστε με το γιατρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Αυτό το φάρμακο έχει μικρή επίδραση στην ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χρησιμοποιείτε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανήματα. Εάν αισθανθείτε αδιαθεσία μετά τη λήψη του Tibsonο, μην οδηγείτε και μην χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα έως ότου αισθανθείτε ξανά καλά.

Το Tibsonο περιέχει λακτόζη και νάτριο

Εάν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Tibsovo

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή το νοσοκόμο σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι **2 δισκία** (500mg ιβουσιδενίμης) που πρέπει να λαμβάνονται μία φορά την ημέρα περίπου **την ίδια ώρα κάθε ημέρα**.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να πάρετε **1 δισκίο** (250 mg ιβουσιδενίμης) εάν **παίρνετε κάποια άλλα φάρμακα** ή για να σας βοηθήσει να **ανεχτείτε καλύτερα κάποιες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**.

- Να παίρνετε τα δισκία **χωρίς τροφή**. Μην τρώτε τίποτα για **2 ώρες πριν έως 1 ώρα μετά** τη λήψη των δισκίων.
- Καταπιείτε τα δισκία ολόκληρα με νερό.
- **Μην** καταπίνετε το **ξηραντικό** που βρίσκεται στη φιάλη. Το ξηραντικό βοηθά στην προστασία των δισκίων από την υγρασία (βλ. παράγραφο 5 και παράγραφο 6).
- Εάν κάνετε εμετό μετά τη λήψη μίας δόσης, **μην** πάρετε επιπλέον δισκία. Πάρτε την επόμενη δόση σας ως συνήθως την επόμενη ημέρα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Tibsovo από την κανονική

Εάν κατά λάθος πάρετε περισσότερα δισκία από όσα σας έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας, **αναζητήστε επείγουσα ιατρική βοήθεια** και πάρτε τη φιάλη του φαρμάκου μαζί σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Tibsovo

Εάν παραλείψετε μια δόση ή δεν την πάρετε τη συνηθισμένη ώρα, πάρτε τα δισκία το συντομότερο δυνατό, εκτός εάν η επόμενη δόση πρέπει να ληφθεί εντός 12 ωρών. Μην πάρετε διπλή δόση μέσα σε 12 ώρες. Πάρτε την επόμενη δόση ως συνήθως την επόμενη ημέρα.

Πόσο καιρό να πάρετε το Tibsovo

Θα πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο μέχρι ο γιατρός σας να σας πει να το σταματήσετε. **Μην** σταματήσετε τη λήψη των δισκίων πριν το συζητήσετε πρώτα με το γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ζητήστε επείγοντως ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα συμπτώματα που αναφέρονται παρακάτω μπορεί να οφείλονται σε σοβαρές καταστάσεις γνωστές ως **σύνδρομο διαφοροποίησης** ή **παράταση του διαστήματος QTc**, οι οποίες μπορεί και οι δύο να είναι απειλητικές για τη ζωή:

- Σύνδρομο διαφοροποίησης

Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν έχετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα:

- πυρετός,
- βήχας,
- δυσκολία στην αναπνοή,
- εξάνθημα,
- μειωμένη ούρηση,
- ζάλη ή τάση λιποθυμίας,
- ταχεία αύξηση βάρους,
- πρήξιμο των χεριών ή των ποδιών σας.

Ορισμένα ή όλα αυτά τα συμπτώματα μπορεί να είναι σημεία μιας κατάστασης που ονομάζεται σύνδρομο διαφοροποίησης (μπορεί να επηρεάσει περισσότερα από 1 στα 10 άτομα).

Το σύνδρομο διαφοροποίησης σε ασθενείς με ΟΜΛ εμφανίστηκε έως και 46 ημέρες μετά την έναρξη του Tibsovo.

- Προβλήματα στον καρδιακό ρυθμό (παράταση του διαστήματος QTc)

Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν έχετε αλλαγή στον καρδιακό σας παλμό ή εάν αισθάνεστε: ζάλη, τάση λιποθυμίας ή λιποθυμία. Αυτά ίσως είναι σημάδια ενός καρδιακού προβλήματος που ονομάζεται παράταση του QTc (μπορεί να επηρεάσει περισσότερα από 1 στα 10 άτομα).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Για ασθενείς με ΟΜΛ

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- έμετος,
- ουδετεροπενία (χαμηλά επίπεδα ουδετερόφιλων, ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων που καταπολεμά τις λοιμώξεις),
- θρομβοπενία (χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων που μπορεί να οδηγήσουν σε αιμορραγία και μώλωπες),
- λευκοκυττάρωση (υψηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων),
- αϋπνία (δυσκολία στον ύπνο),
- πόνος στα άκρα, πόνος στις αρθρώσεις,
- πονοκέφαλος,
- ζάλη,
- πόνος στην πλάτη.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 100 ανθρώπους):

- πόνος στο στόμα ή το λαιμό σας,
- περιφερική νευροπάθεια (νευρική βλάβη στα άνω και κάτω άκρα που προκαλεί πόνο ή μούδιασμα, αίσθημα καύσου και αίσθημα μυρμηγκιάσματος),
- λευκοπενία (χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων).

Για ασθενείς με καρκίνο χοληφόρων

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- κόπωση,
- ναυτία,
- κοιλιακό άλγος,
- διάρροια,

- μειωμένη όρεξη,
- ασκίτης (συσσώρευση υγρού στην κοιλιά),
- έμετος,
- αναιμία (μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων),
- πονοκέφαλος,
- αλλαγές στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας (αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση),
- περιφερική νευροπάθεια (νευρική βλάβη στα χέρια και τα πόδια που προκαλεί πόνο ή μούδιασμα, κάψιμο και μυρμήγκιασμα),
- εξάνθημα,
- αυξημένη χολερυθρίνη αίματος (προϊόν διάσπασης των ερυθρών αιμοσφαιρίων) που μπορεί να προκαλέσει κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 100 ανθρώπους):

- μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων,
- μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων,
- αλλαγές στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας (αυξημένη αμινοτρανσφεράση αλανίνης),
- πτώσεις,
- υπερχολερυθριναιμία (υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης στο αίμα),
- χολοστατικός ίκτερος (συσσώρευση χολής που προκαλεί κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο *. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Tibsovo

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα της φιάλης και στο κουτί μετά την EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρήστε το ξηραντικό μέσα στη φιάλη (βλ. παράγραφο 6).

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Tibsovo

- Η δραστική ουσία είναι η ιβοσιδενίμη. Κάθε δισκίο περιέχει 250 χιλιοστόγραμμα ιβοσιδενίμης.
- Τα άλλα συστατικά είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη, σουκκινική οξική υπρομελλόζη, κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου, άνυδρο,

μαγνήσιο στεατικό, νάτριο λαουρυλοθειικό (E487), υπρομελλόζη, τιτανίου διοξείδιο (E171), λακτόζη μονοϋδρική, τριακετίνη και λάκα αργιλίου ινδικοκαρμίνης (E132) (βλ. παράγραφο 2 «Το Tibsonο περιέχει λακτόζη και νάτριο»).

Εμφάνιση του Tibsonο και περιεχόμενα της συσκευασίας

- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι μπλε, σχήματος οβάλ, με «IVO» στη μία πλευρά και «250» στην άλλη πλευρά.
- Το Tibsonο διατίθεται σε πλαστικές φιάλες που περιέχουν 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και ένα αποξηραντικό. Οι φιάλες είναι συσκευασμένες σε κουτί από χαρτόνι. Κάθε κουτί περιέχει 1 φιάλη.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Γαλλία

Παρασκευαστής

Les Laboratoires Servier Industrie
905, route de Saran
45520 Gidy
Γαλλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

S.A. Servier Benelux N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 529 43 11

Lietuva

UAB “SERVIER PHARMA”
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

България

Сервие Медикал ЕООД
Тел.: +359 2 921 57 00

Luxembourg/Luxemburg

S.A. Servier Benelux N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 529 43 11

Česká republika

Servier s.r.o.
Tel: +420 222 118 111

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Danmark

Servier Danmark A/S
Tlf: +45 36 44 22 60

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel.: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Servier Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)89 57095 01

Nederland

Servier Nederland Farma B.V.
Tel: +31 (0)71 5246700

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: + 372 664 5040

Norge

Servier Danmark A/S
Tlf: +45 36 44 22 60

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

Österreich

Servier Austria GmbH
Tel: +43 (1) 524 39 99

España

Laboratorios Servier S.L.
Tel: +34 91 748 96 30

Polska

Servier Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 (0) 22 594 90 00

France

Les Laboratoires Servier
Tél: +33 (0)1 55 72 60 00

Hrvatska

Servier Pharma, d. o. o.
Tel.: +385 (0)1 3016 222

Ireland

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 663 8110

Ísland

Servier Laboratories
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Servier Italia S.p.A.
Tel: +39 06 669081

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22741741

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

Portugal

Servier Portugal, Lda
Tel.: +351 21 312 20 00

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

Servier Pharma d. o. o.
Tel.: +386 (0)1 563 48 11

Slovenská republika

Servier Slovensko spol. s r.o.
Tel.: +421 (0) 2 5920 41 11

Suomi/Finland

Servier Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 279 80 80

Sverige

Servier Sverige AB
Tel : +46 (0)8 522 508 00

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Το παρόν φύλλο οδηγιών είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.